



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان
دانشکده داروسازی و علوم دارویی
مرکز تحقیقات علوم اعصاب

پایان نامه دکترای عمومی داروسازی

عنوان :

بررسی اثر ضد تشنج چهار مشتق جدید ۳- ایساتینیل ۲- [۱ و ۳ و ۴]-
تیادیازولیل تیوسمی کاربازون در مدل های تشنجی شیمیایی PTZ

توسط :

علی ظفر الهی

استاد راهنما :

دکتر علی ماندگاری

استاد مشاور :

دکتر فریدون دریایی



**Kerman university of medical sciences
Faculty of Pharmacy
Neurosciences research center**

Pharm.D Thesis

Titel:

Evaluation of anticonvulsant effect of four new derivatives of 3-isatiny1 -2-[1,3,4]-thiadiazolyl thiosemicarbazones in the animal models of chemical PTZ seizure

By:

Ali Zafarolahi

Supervisor:

Dr. Ali Mandegary

Advisor:

Dr. Feradoon Daryae

AUG 2015

Thesis No 786

خلاصه

مقدمه: صرع مجموعه ای از اختلالات سیستم اعصاب مرکزی است که به شکل تشنجات مزمن عود کننده و حمله ای در سیستم اعصاب مرکزی می باشد. متأسفانه بیشتر داروهایی که برای درمان بالینی این بیماری مورد استفاده قرار می گیرند دارای عوارض جانبی متعددی می باشند و تحقیق برای جستجوی داروهای با عوارض کمتر همیشه مورد توجه بوده است. بنابر تحقیقات انجام شده تعدادی از مشتقات ۶- کلروبنزوتیازولیل تیوسمی کاربازون اثرات ضد تشنج خوبی از خود نشان داده اند. از آنجاییکه شباهتهای زیادی را می توان بین ساختمان ۶-کلروبنزوتیازول آمین و [۳۰۴۱]-تیادیازول آمین با استخلاف آریل مناسب در موقعیت ۵ آن پیدا نمود، اینطور تصور می شود که مشتقات [۴۰۳۱]-تیادیازولیل تیوسمی کاربازون با استخلاف مناسب در ناحیه ۵ حلقه تیادیازولی بتوانند اثرات ضد تشنج خوبی از خود نشان دهند.

روش کار: چهار مشتق جدید ۳- ایساتینیل ۲- [۴۰۳۱]- تیادیازولیل تیوسمی کاربازون که قبلاً توسط متخصص شیمی دارویی سنتز شده در مدل تزریق داخل صفاقی پنتیلن تترازول (PTZ) مورد بررسی قرار می گیرند. دوز 50 mg/kg از مواد مورد آزمایش به صورت داخل صفاقی به موشهای سوری نر تزریق شد و پس از نیم ساعت، به حیوانات دوزی از PTZ مه باعث القاء ۱۰۰٪ Hind Limb Tonic Extension (HLTE) در گروه کنترل می گردد تزریق می شود. درصد تشنجات تونیک HLTE، زمان شروع تشنجات کلونیک، زمان شروع تشنجات تونیک و میزان مرگ و میر در موشها ثبت شد. گروه کنترل منفی حلال داروها با دوز 10 ml/kg و گروه کنترل مثبت دوز 150 mg/kg از داروی اتوسوکسیماید دریافت می کنند. مقایسه بین فراوانی HLTE و مرگ و میر با تست کای دو و

مقایسه بین میانگین شروع زمان تشنجات تونیک و کلونیک با تست آماری one way-ANOVA انجام می گیرد.

نتایج: حلالیت مشتقات سنتز شده در حلالهای غیر سمی مختلفی تست گردید و در نهایت مخلوط ۲٪ DMSO در روغن کنجد بعنوان حلال مناسب انتخاب گردید. در طی این فرایند یافتن حلال مناسب ترکیب I به اتمام رسید و بررسی اثرات ضد تشنجی بر روی سه ترکیب دیگر انجام شد. بعلت مشکل حلالیت کم و کمبود ترکیبات، فقط دوز 50 mg/kg مورد ارزیابی قرار گرفتند. هیچکدام از ترکیبات مورد مطالعه نتوانستند باعث کاهش بروز HLTE و مرگ و میر و شروع زمان تشنجات کلونیک در مقایسه یا گروه کنترل گردند. تنها ترکیب III بطور معنی داری زمان بروز تشنجات HLTE را به تأخیر انداخت.

کلمات کلیدی: مشتقات ۳- ایساتینیل ۲- [۱و۳و۴]- تیادiazولیل تیوسمی کاربازون، ضد تشنج، پتیلن تترازول.

Abstract

Introduction: Epilepsy is a complex disorders of central nervous system (CNS) which exist as a form of recurrent chronic convulsions . Unfortunately, there are many adverse effects for most of current anti-epieptic drugs and the need for intriduction of new drugs is tangible. There are reports about the anticonvlsant activity of some 6-chloro benzothiazolyl-2-thiosemicarbazones. Because of close similarities between 6-chloro benzothiazol amine and [1,3,4]-thiabiylazolamine with aryl substitutions in position 5, it can be imagined that [1,3,4]-thiadiyazolamin thiosemicarbazones compounds with a susbstitution in position 5 of thiadiyazol ring could bear good anticonvulant properties.

Materials and Methods: Four new derivatives of 3-isatiny-2-thiadiazole thiosemicarbazone synthesized by the medicinal chemist were evaluated in the animal convulsion model of pentylentetrazol (PTZ) in mice. Dose 50 mg/kg of the derivatives, solvent (10 ml/kg as negative control) and ethosuximide (150 mg/kg as positive control) were injected intraperitoneally to the groups of male NMRI mice and after 30 minutes a convulsive dose of PTZ which could induce Hind Limb Tonic Extension (HLTE) in 100% of untreated mice was injected to the mice. Incidence of HLTE, mortality, clonic latency time and tonic latency time items were registered in different groups and compared with the control group.

Results: The solubility of the derivatives were investigated in different non-toxic solvents and finally 2% DMSO in sesame oil was cosidered as the best solvent. During

the process of finding the good solvent, compound I was finished and compounds-II, -III, and IV were further evaluated in the PTZ model. Because of little solubility of derivatives in the solvent and small amount of the derivatives, only dose of 50 mg/kg of the compounds was evaluated. None of the compounds could decrease the incidence of HLTE, mortality rate, and the onset of clonic convulsions in comparison to the control group. Only compound-III could significantly delay the tonic convulsions.

Conclusions: The studied 3-isatiny-2-thiadiazole thiosemicarbazone derivatives did not have anticonvulsant activity in the PTZ model in non-neurotoxic dose. Study on the other derivatives of 3-isatiny-2-thiadiazole thiosemicarbazone as anticonvulsive compounds is recommended.

Keywords: 3-isatiny-2-thiadiazole thiosemicarbazone, Anticonvulsant, Pentylentetrazole